

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 décembre 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/112798 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/573, 47/14, 47/24, 47/44

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2004/007203

(22) Date de dépôt international : 18 juin 2004 (18.06.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/07551 23 juin 2003 (23.06.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GAL-
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.
[FR/FR]; 635, route des Lucioles, Quartier des Clausonnes,
F-06560 Valbonne Sophia Antipolis (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MAL-
LARD, Claire [FR/FR]; 1, rue des Petits Ponts, F-06250
Mougins le Haut (FR). PITRE, Franck [FR/FR]; 26,
allée Charles Pathé, F-77600 Bussy Saint Georges (FR).
FREDON, Laurent [FR/FR]; Chemin du Camouyer
- Lotissement Les Templiers, Cidex 410 bis, F-06330
Roquefort Les Pins (FR).

(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'Oréal - D.I.P.I.,
25-29, quai Aulagnier, F-92600 Asnieres (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITIONS IN THE FORM OF A SPRAY COMPRISING A PHARMACEUTICAL AGENT AT LEAST ONE
VOLATILE SILICONE AND A NON-VOLATILE OILY PHASE

(54) Titre : COMPOSITIONS SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UN ACTIF PHARMACEUTIQUE, AU MOINS UN
SILICONE VOLATILE ET UNE PHASE HUILEUSE NON VOLATILE

(57) Abstract: The invention relates to a composition in the form of a spray comprising a pharmaceutical agent, at least one volatile
silicone and a non-volatile oily phase in a physiologically-acceptable medium, method for preparation thereof and use thereof in
cosmetics and dermatology.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition sous forme de spray comprenant un actif pharmaceutique, au moins un
silicone volatil et une phase huileuse non volatile dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation et à
son utilisation en cosmétique et en dermatologie.

COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UN ACTIF
PHARMACEUTIQUE , AU MOINS UN SILICONE VOLATILE ET UNE PHASE HUILEUSE
NON VOLATILE

L'invention se rapporte à une composition comprenant un actif pharmaceutique, au moins
5 un silicone volatil et une phase huileuse, non volatile dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation et à son utilisation en cosmétique et en dermatologie, la composition permettant d'obtenir une bonne pénétration de l'actif à travers les couches cutanées.

10 Dans le domaine de la dermatologie et de la formulation de compositions pharmaceutiques, l'homme du métier est amené à chercher des compositions qui permettent de libérer l'actif et de favoriser sa pénétration à travers les couches cutanées afin d'en améliorer son efficacité. Le produit doit en outre présenter une bonne cosméticité et être préférentiellement non irritant.

15

Il existe actuellement de nombreuses compositions topiques comprenant un agent actif et permettant de favoriser sa pénétration dans la peau grâce à la présence notamment d'une forte teneur en glycol pro-pénétrant. Ces compositions sont formulées sous formes d'émulsions à forte teneur en phase grasse que l'on appelle communément "lipocrèmes",
20 sous formes de compositions anhydres que l'on appelle "onguents", sous forme de compositions fluides à forte teneur en solvants volatiles, tels que l'éthanol ou l'isopropanol, destinées à une applications sur le cuir chevelu, appelées également "lotions capillaires", ou encore sous forme d'émulsions H/E visqueuses, que l'on appelle aussi "crèmes H/E".

25 On connaît par exemple des crèmes H/E comprenant un corticoïde et un fort pourcentage de propylène glycol (47,5 %) commercialisées sous la marque TEMOVATE® par la société GLAXOSMITHKLINE. La stabilisation d'une formulation comprenant un tel pourcentage de glycol rend nécessaire l'emploi dans l'émulsion d'agents émulsifiants et stabilisants de type glycéryl stéarate ou PEG 100 stéarate ou encore d'agents stabilisants ou facteurs de
30 consistance de type cire blanche ou alcool céstéarylique qui conduisent à la formation d'une crème visqueuse, c'est à dire dont la viscosité est supérieure à 10 Pa.s (10000 centipoises, mesurée avec un appareil Brookfield modèle LVDV II + mobile n° 4, à une vitesse de 30 tours/min pendant 30 secondes et à une température de 25 °C +/- 3 °C). Cette viscosité confère donc au produit une difficulté d'application. Ces compositions

présentent donc d'une part, une mauvaise acceptabilité cosmétique due à leur viscosité et, d'autre part, des risques d'intolérance provoqués par la présence de fortes proportions de glycol. L'homme du métier souhaite donc améliorer ces paramètres par la présente invention.

5

Pour faciliter l'application de compositions topiques comprenant un fort pourcentage de glycol pro-pénétrant, la demanderesse a réalisé, et protégé par la demande EP832647, une lotion, formulation stable de type émulsion H/E, dont la viscosité est intermédiaire entre les lotions capillaires trop fluides et d'un usage trop limité, et les crèmes H/E trop visqueuses et présentant un coté gras et collant, tout en conservant les propriétés pro-pénétrantes du glycol. Ces formules présentent effectivement une bonne pénétration de l'actif mais comprennent toujours un pourcentage élevé de glycol qui peut donc induire un effet collant ou des problèmes de tolérance conduisant à une acceptabilité moyenne du produit par le patient.

15

L'homme du métier connaît par ailleurs des formulations contenant des composés siliconés conduisant à des compositions agréables d'utilisation. Ainsi, dans le brevet US 6,538,039, une nouvelle formulation d'actif pour une administration transdermique a été mise au point comprenant des composés siliconés afin de déposer un film à la surface de la peau. Dans cette demande également, le passage transdermique est facilité par la présence obligatoire de promoteur d'absorption que sont, entre autres composés cités, les glycols.

20

Dans la demande de brevet EP0966972, les compositions décrites peuvent être formulées sous forme de spray et comprennent un composé actif, une gomme silicone et un excipient pharmaceutiquement acceptable. Le problème que se propose de résoudre l'invention décrite dans EP0966972 est de déposer un film substantif à la surface de la peau, problème résolu grâce à la présence de la gomme de silicone.

25

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est de concevoir une composition permettant d'améliorer la pénétration de l'actif pharmaceutique, et sa rapidité de pénétration dans le temps afin d'en améliorer son efficacité thérapeutique, tout en évitant la présence de forte teneur en glycol. La composition selon l'invention doit

30

également présenter une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.

Les deux demandes EP0966972 et US 6,538,039 représentent l'art antérieur le plus
5 proche de la présente invention, compte tenu de la composition des formulations décrites. Mais à la lecture de cet art antérieur, rien ne pouvait inciter l'homme du métier à choisir la composition selon l'invention afin d'obtenir une bonne pénétration de l'actif incorporé dans les couches cutanées.

- 10 En effet, la demanderesse a trouvé de manière surprenante que la composition comprenant, dans un véhicule alcoolique pharmaceutiquement acceptable :
- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un actif pharmaceutique,
 - b) au moins un silicone volatil,
 - c) une phase huileuse non volatile,
- 15 conduisait à une amélioration de la pénétration de l'actif.

La composition de la présente invention, tout en permettant une bonne pénétration des principes actifs, présente également une très bonne acceptabilité et tolérance auprès des patients, comme décrit dans les exemples 8 et 9 de la présente invention. Il s'avère donc
20 que la composition selon l'invention est particulièrement adaptée au traitement des affections dermatologiques et plus particulièrement bien adaptée pour le traitement du psoriasis.

- L'invention concerne donc une composition pulvérisable comprenant, dans un véhicule
25 alcoolique pharmaceutiquement acceptable :
- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un actif pharmaceutique,
 - b) au moins un silicone volatil,
 - c) une phase huileuse non volatile.

30 Parmi les actifs pharmaceutiques utilisables selon l'invention, on peut citer à titre d'exemple les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, le rétinol, les rétinoïdes, notamment ceux décrits dans les demandes de brevet FR 2 570 377, EP 199 636, EP 325 540, EP 402 072, la vitamine D et ses dérivés, les estrogènes tels que l'estradiol, l'acide

kojique ou l'hydroquinone ; les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracycline ; les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthriinoïdes ; les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le
5 kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels et dérivés ; les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B ; les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine ; les composés de la famille des pyridinone tels que le cyclopirox ; les composés de la famille des morpholines et dérivés telle que l'amorolfine ; les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, les anthralines (dioxyanthranol), les anthranoïdes, le
10 valérate de bétaméthasone ou le 17-propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels ou dérivés, le diclofénac et ses sels et dérivés, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ; les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ; les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ; les agents
15 antiviraux tels que l'acyclovir ; les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide malique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits , et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ; les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol
20 ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ; les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ; les antipelluculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ; les anti-acnéiques comme l'acide rétinoïque, le peroxyde de benzoyl ou l'adapalène ; les antimétabolites ; les agents pour lutter contre la chute des cheveux comme le minoxidil ; les antiseptiques ; les
25 hormones ou les peptides.

Les actifs utilisables selon l'invention peuvent être utilisés seuls ou en association.

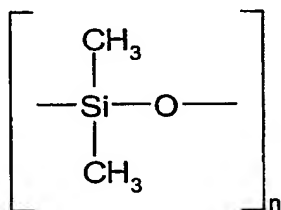
Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 0,0001 et 20 % en
30 poids par rapport au poids total de la composition d'un agent actif, de préférence entre 0,025 et 15 % en poids, et plus préférentiellement entre 0.01 et 5 % en poids.

Bien entendu, la quantité d'actif dans la composition selon l'invention dépendra de l'actif considéré.

De façon préférée, la composition selon l'invention, comprendra un anti-inflammatoire stéroïdien, de type corticoïde, en particulier, le 17 propionate de clobétasol, à une concentration inférieure à 2 % et de préférence, comprise entre 0,01 et 2 % en poids d'agent actif, plus préférentiellement entre 0,025 et 0,1 % en poids. L'actif pharmaceutique
5 préféré selon l'invention est le 17-propionate de clobétasol utilisé à la concentration de 0.05 % en poids.

Par silicone volatile selon l'invention, on entend des composés polyorganosiloxanes, pouvant être cycliques ou linéaires, ayant une pression mesurable dans des conditions
10 ambiantes.

Les silicones volatiles cycliques selon l'invention, sont les polydiméthylcyclosiloxanes, à savoir des composés de formule :



15 avec n compris entre 3 et 6 en moyenne et de préférence n=4 ou n=5, généralement connu sous le nom de cyclométhicones.

Les silicones volatiles linéaires selon l'invention sont des polysiloxanes linéaires de bas poids moléculaire tels l'hexaméthylidisiloxane ou les diméthicones de bas poids
20 moléculaire. Les silicones volatiles linéaires ont généralement une viscosité inférieure à environ 5 centistokes à 25°C, alors que les silicones volatiles cycliques ont une viscosité inférieure à environ 10 centistokes à 25°C.

Les silicones volatiles préférés selon l'invention sont les siloxanes linéaires et plus
25 préférentiellement l'hexaméthylidisiloxane. On peut citer à titre d'exemple le produit commercialisé par la société DOW CORNING, le DC Fluid 0.65cSt.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 25 et 95 % en poids

par rapport au poids total de la composition du silicone volatile, de préférence entre 40 et 80 % en poids, et plus préférentiellement entre 55 et 65 % en poids.

5 Par phase huileuse, non volatile selon l'invention, on entend une variété d'huile non volatile convenant pour une composition pharmaceutique ou cosmétique. Les huiles non volatiles ont généralement une viscosité supérieure à environ 10 centipoises à 25°C, et peuvent atteindre une viscosité allant jusqu'à 1 000 000 centipoises à 25°C. La phase huileuse non volatile peut être composée d'une large variété d'huiles synthétiques ou naturelles, silicones ou organiques, dont une liste non exhaustive est donné à titre
10 indicatif.

(a) les Esters

Des exemples d'huile non volatile utilisable selon l'invention comprennent les esters de formule RCO-OR' avec R et R', identiques ou différents, représentant une chaîne, linéaire
15 ou ramifiée, d'un alkyl, alkényl, alkoxy-carbonylalkyl, ou alkoxy-carbonyloxyalkyl ayant de 1 à 25 atomes de carbone, de préférence de 4 à 20 atomes de carbone. Des exemples de tels esters incluent l'isononaote d'isotricédyle, le diheptanoate de PEG-4, le néopentanoate d'isostéaryle, le néopentanoate de tridécyle, l'octanoate de cétyle, le palmitate de cétyle, le ricinoléate de cétyle, le stéarate de cétyle, le myristate de cétyle, le
20 dicaprylate/caprate de coco, l'isostéarate de décyle, l'oléate d'isodécyle, le néopentanoate d'isodécyle, le néopentanoate d'isohéxyle, le palmitate d'octyle, le malate de dioctyle, l'octanoate de tridécyle, le myristate de myristyle, l'octododécanol.

(b) les Esters glycéryles d'acides gras

25 L'huile peut également comprendre également les esters gras d'acides gras naturels, ou les triglycérides de source animale ou végétale. De tels exemples incluent, l'huile de castor, l'huile de lanoline, le citrate de triisocétyle, les triglycérides ayant de 10 à 18 atomes de carbone, les triglycérides capryliques/capriques, l'huile de noix de coco, l'huile de maïs, l'huile de coton, l'huile de lin, l'huile de vison, l'huile d'olive, l'huile de palme, le
30 beurre d'illipé, l'huile de colza, l'huile de soja, l'huile de tournesol, l'huile de noix et équivalent.

(c) Les glycérydes d'acides gras

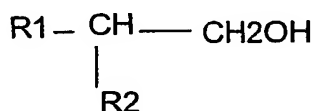
Les huiles qui conviennent également sont les esters glycéryles synthétiques ou semi-synthétiques, comme les mono-, di-, triglycérides d'acides gras, qui sont des huiles ou des graisses naturelles modifiées, pas exemple, le stearate de glycéryle, le dioléate de glycéryle, le distéarate de glycéryle, le trioctanoate de glycéryle, le distearate de glycéryle, le linoléate de glycéryle, le myristate de glycéryle, l'isostéarate de glycéryle, les huiles de castor PEG, les oléates de glycéryle PEG, les stearates de glycéryle PEG, et équivalent.

(d) Les hydrocarbones non volatiles

Conviennent également très bien à la composition selon l'invention en tant que phase huileuse non volatile, les hydrocarbones non volatiles, telles que les paraffines, les isoparaffines, les huiles minérales, et équivalent.

(e) Les esters de Guerbet

Les esters de Guerbet sont des esters résultant de la réaction d'un alcool de Guerbet de formule générale :

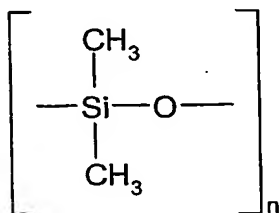


et d'un acide carboxylique de formule générale R3-COOH ou HOOC-R3-COOH,

avec R1 et R2, identiques ou différents représentent un alkyl ayant de 4 à 20 atomes de carbone, R3 représente un radical gras substitué ou non, tel qu'une chaîne alkyle ou alkylène, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, ayant de 1 à 50 atomes de carbone, un phényle, pouvant être substitué par un halogène, un hydroxyle, un carboxyle, ou un alkylcarbonylhydroxy.

(f) Les huiles siliconées

Les huiles siliconées utilisables selon l'invention pour la constitution de la phase non volatile sont des composés polyorganosiloxanes, ayant une pression mesurable dans des conditions ambiante et une viscosité strictement supérieure à 10 centistokes. Les silicones non volatiles utilisables selon l'invention sont les composés de formule



avec n strictement supérieur à 6.

La phase huileuse, non volatile préférée selon l'invention est l'huile de paraffine.

- 5 Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 1 et 50 % en poids par rapport au poids total de la composition de phase huileuse, non volatile, de préférence entre 5 et 30 % en poids, et plus préférentiellement entre 5 et 15 % en poids.

10 Ainsi une composition préférée selon l'invention sera une composition pulvérisable comprenant :

- a) Entre 0,0001 et 20 % en poids de l'actif pharmaceutique,
- b) Entre 25 et 95 % en poids de silicone volatile,
- c) Entre 1 et 50% en poids de phase huileuse non volatile.

- 15 Selon un mode préféré de composition selon l'invention, la composition comprend également une gomme de silicone. La demanderesse a, en effet, découvert de manière surprenante qu'une composition comprenant une gomme silicone dans les concentrations définies ci-après présente une pénétration plus rapide de l'actif à travers les différentes couches cutanées.

20

- Par gommages de silicone, on entend les gommages de silicones connues par l'homme de l'art et notamment celles décrites dans la demande de brevet EP 0 966 972 incorporée ici par référence. Selon ce mode préféré de composition selon l'invention, la gomme de silicone est introduite à la concentration comprise entre 0,001 et 3 % en poids, de préférence entre 25 0,01 et 1 % en poids. Dow Corning propose un produit commercial vendu sous le nom de DC Silmogen Carrier qui se compose de 99% d'hexaméthylidisiloxane et de 1 % de gomme de silicone, produit qui pourra avantageusement être utilisé dans une des compositions selon l'invention.

- 30 Le véhicule pharmaceutiquement acceptable selon l'invention doit être choisi de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée. De façon préférée, le véhicule utilisé selon l'invention est choisi de façon à être un solubilisant de l'actif. Le véhicule solubilisant de l'actif peut être composé d'un seul excipient tel un

solvant, ou d'un mélange d'excipients tels ceux utilisés pour la formulation d'une émulsion. A titre d'exemples non limitatifs d'excipients pouvant être utilisés seuls ou en mélange, on peut citer, l'eau, les solvants, les diluants, tout excipient utilisable pour la formulation d'une émulsion, d'un lait, d'un gel, d'un onguent, d'une composition moussante. Ces excipients
5 sont des composés couramment utilisés dans la formulation de composition pharmaceutique. De façon préférentielle, les excipients solubilisant de l'actif selon l'invention sont l'eau, les alcools, les polyols, les éthers, les esters, les aldéhydes, les cétones, les acides et alcools gras, les esters gras. Plus préférentiellement, l'excipient utilisé sera un alcool. Par alcool selon l'invention, on entend, les alcools aliphatiques,
10 linéaires ou ramifiés, tel l'éthanol, le propanol, l'isopropanol.

Dans un mode préféré selon l'invention, le véhicule utilisé sera donc alcoolique. Par véhicule alcoolique selon l'invention, on entend un véhicule comprenant au moins 15% d'alcool, et préférentiellement au moins 25% d'éthanol.

15 En particulier, la composition selon l'invention telle que décrite précédemment sera telle qu'elle contient :

- a) 0.05% de 17-propionate de clobétasol
- b) 60% d' hexaméthylsiloxane,
- 20 c) 10% d'huile de paraffine,
- d) 29.95% d'éthanol.

Plus particulièrement, la composition selon l'invention sera telle qu'elle comprend :

- a) 0.05% de 17-propionate de clobétasol
- 25 b) 59.4% d' hexaméthylsiloxane,
- c) 0.6% de gomme de silicone,
- d) 10% d'huile de paraffine,
- e) 29.95% d'éthanol.

30 La composition pharmaceutique selon l'invention pourra en outre contenir des additifs inertes ou des combinaisons de ces additifs, tels que

- des agents mouillants ;
- des agents d'amélioration de la saveur ;
- des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque ;

- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;
- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- 5 - des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- des agents propénétrants,
- des antioxydants,
- et des polymères synthétiques.

10

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

15

La composition selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de syndets, de solutions, de gels, de sprays, de mousses, de suspensions, de lotions, de sticks, de shampoings, de pledgets, 20 ou de base lavante. Elle peut également se présenter sous forme de suspensions de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patchs polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter sous forme anhydre, sous forme aqueuse ou sous la forme d'une émulsion.

25

La composition selon l'invention présentant une pénétration améliorée est administrée de préférence sous la forme d'une composition pulvérisable. Afin d'être pulvérisable, les compositions selon l'invention présenteront préférentiellement une viscosité inférieure à 50 centistokes et plus préférentiellement inférieure à 10 centistokes.

30

Le spray peut être obtenu par des moyens conventionnels de formulation connus de l'homme du métier. Par exemple, la composition peut être pulvérisée par un pulvérisateur mécanique qui pompe la composition au sein d'un récipient, flacon ou équivalent. La composition passe à travers une buse qui peut être dirigée directement à l'endroit désiré de l'application. La buse peut être choisie de façon à appliquer la composition sous forme

d'une vaporisation ou d'un jet de gouttelette, selon les techniques connues de l'homme de l'art. Selon l'actif pharmaceutique choisi, le mécanisme de pulvérisation doit être capable de délivrer toujours la même quantité d'actif. Les mécanismes permettant de contrôler la quantité de composition à délivrer par le spray sont également connues de l'homme de l'art. Par exemple, la quantité de gaz propulseur peut être calculée de façon à propulser l'exacte quantité de produit désirée.

De préférence pour la composition selon l'invention, on utilisera un flacon vaporisateur doseur dont les caractéristiques de surface d'application et de doses sont contrôlées et reproductibles. Par exemple, le vaporisateur utilisé est constitué d'un flacon équipé d'une valve doseuse de 25µl.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
- des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
- des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
- des maladies immunes bulleuses,
- des maladies du collagène notamment la sclérodermie,

- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,
- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermatite séborrhéique,
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- des troubles du système immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou
- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

20

Dans un mode préféré d'utilisation de la composition, celle-ci contiendra 0.05% de 17-propionate de clobétasol et sera utilisée pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter le psoriasis.

- 25 L'invention concerne également un procédé d'amélioration de la pénétration d'un actif, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition comprenant, dans un véhicule alcoolique pharmaceutiquement acceptable :
- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un actif pharmaceutique,
 - b) au moins un silicone volatil,
 - 30 c) une phase huileuse non volatile,
- ladite composition étant appliquée par pulvérisation.

De préférence, le procédé sera tel que l'actif est le 17-propionate de clobetasol, le silicone volatil est l'hexamethyldisiloxane et la phase huileuse non volatile est l'huile de paraffine.

Dans une variante de mise en œuvre, le procédé sera tel que la composition comprend également une gomme de silicone.

5 En effet, la demanderesse a découvert de manière surprenante que la pénétration d'un actif à travers la peau était améliorée par la composition selon l'invention. Par amélioration de la pénétration dans la peau, on entend une augmentation significative de la pénétration dans la peau d'au moins un facteur 2 par rapport aux formulations connues sur le marché. La mesure de la pénétration de l'actif est effectuée selon le protocole décrit à l'exemple 7

10

Les exemples suivants montrent de façon non exhaustive des exemples de formulation de la composition selon l'invention et des résultats de pénétration dans la peau ainsi que des résultats d'acceptabilité et de tolérance de la composition selon l'invention comparé à des formules existantes.

15

Exemple 1 : composition

La formulation est obtenue en mélangeant les différents composés cités ci-dessous
20 jusqu'à l'obtention d'une solution homogène et limpide.

Ingredients	Fonction	Spray A
17-propionate de clobétasol	Actif	0.05%
Hexaméthylidisiloxane	Silicone volatile	60.0%
Huile de Paraffine	Phase huileuse non volatile	10.0%
Ethanol absolu	Solvant : excipient	qsp 100%

Exemple 2 : composition

25

Le mode opératoire utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Ingredients	Fonction	Spray B
17-propionate de clobétasol	Actif	0.05%
Hexaméthylidisiloxane	Silicone volatile	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6%
Huile de Paraffine	Phase huileuse non volatile	10.0%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%

Exemple 3 : composition

- 5 Le mode opératoire utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Ingredients	Fonction	Spray C
17-propionate de clobétasol	Actif	0.05%
Hexaméthylidisiloxane	Silicone volatile	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6%
Huile de Paraffine	Phase huileuse non volatile	10.0%
Acide Oleic	Pro pénétrant	5.0%
Butylhydroxytoluène (BHT)	Antioxydant	0.05%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%

Exemple 4 : composition

10

Le mode opératoire utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Ingredients	Fonction	Spray D
Amorolfine HCl	Actif	5.0%

Hexaméthylidisiloxane	Silicone volatile	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6%
Isodécyl oléate	Phase huileuse non volatile	5.0%
Urée	Propénétrant	5.0
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%

Exemple 5 : composition

- 5 Le mode opératoire utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Ingredients	Fonction	Spray E
Calcipotriol	Actif	0.005%
Hexaméthylidisiloxane	Silicone volatile	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6%
Huile de paraffine	Phase huileuse non volatile	10.0%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%

Exemple 6 : composition

10

- Le mode opératoire utilisé est le même que celui de l'exemple 1.

Ingredients	Fonction	Spray F
Clindamycine	Actif	1.0%
Hexaméthylidisiloxane	Silicone volatile	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6%
Isopropyl myristate	Phase huileuse non volatile	5.0%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%

Exemple 7 : Etude de la libération / pénétration *in vitro* sur peau humaine de l'actif 17-propionate de clobétasol contenu dans 4 formulations différentes dont trois sont pulvérisables.

5

Le premier objectif est de quantifier la pénétration cutanée de l'actif formulé dans différentes formulations *in vitro* sur peau humaine après 16 heures d'application.

Le deuxième objectif est d'évaluer l'influence de la formulation sur la cinétique de pénétration de l'actif à travers et dans la peau. Dans ce but un temps plus court

10 d'application a été testé : 4 heures.

Formulations testées:

- Crème émolliente Temovate® à 0.05 % (w/w) de 17-propionate de clobétasol

- Spray A

15

- Spray B

- Spray C

La crème émolliente Temovate® est commercialisée par la société GLAXOSMITHKLINE. Les compositions exactes des trois compositions sont données dans le tableau A ci-après et correspondent aux exemples 1, 2 et 3 de la présente invention.

20

TABLE A

Ingredients	Fonction	Spray A	Spray B	Spray C
17-propionate de clobétasol	Actif	0.05%	0.05%	0.05%
Hexaméthylsiloxane	Silicone volatile	60.0.%	59.4%	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	/	0.6%	0.6%
Huile de Paraffine	Agent occlusif	10.0%	10.0%	10.0%
Acide Oleic	Pro pénétrant	/	/	5.0%
BHT	Antioxydant	/	/	0.05%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%	qsp 100%	qsp 100%

Conditions expérimentales : L'absorption percutanée est évaluée grâce à des cellules de diffusion constituées de 2 compartiments séparés par la peau humaine. Les formulations ont été appliquées sans occlusion.

2 temps d'application ont été testés : 4 et 16 heures.

- 5 Les formulations ont été appliquées à raison de 20 mg de formulation pour 2 cm² (i.e. 10 microgrammes de clobétasol 17-propionate).

Pendant la durée de l'étude, le derme est en contact avec un liquide récepteur non renouvelé en fonction du temps (mode statique).

- 10 Pour chaque temps d'application, six expériences différentes ont été réalisées avec six échantillons de peau provenant de six donneurs différents.

A la fin de la période d'application, l'excès de surface est enlevé et la distribution du 17-propionate de clobétasol est quantifiée dans les différents compartiments de la peau et dans le liquide récepteur. Les concentrations de 17-propionate de clobétasol ont été quantifiées en utilisant une méthode d'HPLC/MS/MS classiquement connue de l'homme de l'art (LQ: 10 ng.mL⁻¹).

15 Les formules spray ont été appliquées à l'aide d'un flacon pulvérisateur équipé d'une valve doseuse de 25 µl.

- 20 Les résultats expérimentaux montrent que quelle que soit la formulation testée, l'actif est distribué principalement dans la peau (épiderme, stratum corneum inclus et derme). Les quantités totales pénétrées (Stratum corneum + Epiderme + Derme + liquide récepteur) sont :

	Temps d'application : 4 heures	Temps d'application : 16 heures
Temovate® crème émolliente Quantité totale ayant pénétrée - µg - % dose appliquée	0.52 ± 0.13 µg 5%	0.67 ± 0.08 µg 7%
Spray A Quantité totale ayant pénétrée - µg - % dose appliquée	0.57 ± 0.23 µg 7%	1.35 ± 0.45 µg 17%

Spray B		
Quantité totale ayant pénétrée		
- µg	0.96± 0.29 µg	1.31 ± 0.35 µg
- % dose appliquée	11%	15%
Spray C		
Quantité totale ayant pénétrée		
- µg	1.01± 0.37 µg	1.49 ± 0.39 µg
- % dose appliquée	10%	14%

Résultats : Les résultats montrent ici que le spray A présente une augmentation de la pénétration de l'actif après 16 heures d'un facteur supérieur à deux, comparée à la formule de la crème émolliente Temovate® déjà existante, bien que cette composition, formule A, selon l'invention ne comporte ni composé pro-pénétrant ni agent occlusif.

Les formules B et C, bien que comportant de la gomme silicone substantive, permettent une bonne libération de l'actif conduisant donc également à une bonne pénétration de l'actif.

La mesure effectuée au temps 4 heures permet d'évaluer l'influence des excipients sur la rapidité de pénétration de l'actif dans les différentes formes de spray. Les résultats montrent que l'ajout de gomme silicone dans les compositions Spray B et C augmente la rapidité de la pénétration comparée à la formule Spray A n'en contenant pas.

Par ailleurs, on peut noter que l'ajout au sein du spray C d'un pro-pénétrant comme l'acide oléique ne modifie pas de façon significative la pénétration de l'actif au sein d'une des formules spray selon l'invention.

A titre indicatif, les formulations de sprays selon l'invention ont également été comparées à une formulation de lotion au 17-propionate de clobétasol telle que décrite dans la demande de brevet EP 0 832 647 et comportant entre 40 et 50% de glycol pro-pénétrant. Le résultat de pénétration de l'actif au sein de cette formule est le suivant :

Lotion au 17 propionate clobétasol	
Quantité totale ayant pénétrée*	
- µg	0.60 ± 0.07 µg
- % dose appliquée	12%

* la surface d'application des produits dans cette expérience est de 1 cm²

La lotion augmente la pénétration de l'actif d'un facteur supérieur à 2 après 16 heures d'application, comparée à la formule de la crème émolliente Temovate® déjà existante. Ce résultat indique donc que les compositions selon l'invention, même en l'absence de composés pro-pénétrants, permettent d'obtenir une amélioration significative de la pénétration d'un actif comparée aux formules existantes, ou une pénétration similaire à des compositions présentant un fort pourcentage de composés pro-pénétrants.

10

Les formules sprays telles que décrites permettent donc de s'affranchir de l'utilisation de glycols sans diminuer la pénétration cutanée et présentent donc un intérêt supplémentaire en terme de potentiel non irritant versus les compositions comprenant de forte teneur en glycol.

15

Exemple 8 : Evaluation de l'acceptabilité cosmétique des sprays selon l'invention.

Le but de cette étude a été d'évaluer les qualités cosmétiques d'une composition pulvérisable dans un test d'usage, après 5 jours d'application sur des lésions cibles de patients (15 sujets masculins ou féminins, âgés de 18 à 60 ans, et présentant au moins 3 plaques de psoriasis présentant un psoriasis léger à modéré). La composition testée ici est la formule du spray B de l'exemple 2.

De plus, cette étude devait permettre de positionner la formulation de la composition pulvérisable par rapport aux véhicules de produits déjà connus (crème et lotion).

Pour les sujets, la composition pulvérisable se démarque significativement ($p < 0.05$) des 2 autres produits pour :

- la facilité d'application,

- la rapidité du séchage,
- la rapidité de pénétration et donc
- la possibilité de s'habiller plus rapidement,
- l'absence de sensation de peau grasse et de peau collante.

5

Les sujets n'ont pas trouvé que la composition pulvérisable débordait trop sur la peau non malade par rapport aux 2 autres produits ($p < 0.05$), par ailleurs il leur semble moins liquide que la lotion ($p < 0.05$). Il leur paraît plus pratique pour traiter les zones d'accès difficile comme le dos par rapport à la lotion ($p < 0.05$) mais pas par rapport à la crème.

10

En terme d'appréciation du produit, 74% des sujets ont eu un avis favorable (bon ou excellent) sur la composition pulvérisable, qui se démarque nettement de la lotion (54%), mais moins nettement de la crème (67%). Aucun patient n'a eu d'avis défavorable sur le spray contre 7% pour la lotion et 14% pour la crème.

15

Exemple 9 : évaluation de la tolérance locale, du potentiel hydratant et de l'effet sur la fonction barrière et du pH de la peau

- 20 Une autre étude a été réalisée avec les sprays de compositions qualitatives et quantitatives ci-dessous dans le but d'évaluer la tolérance locale, le potentiel hydratant ainsi que l'effet sur la fonction barrière et le pH de la peau de deux véhicules pulvérisables appliqués sur les avant-bras de sujets sains.

Ingredients	Fonction	Spray D	Spray E
Hexaméthylidisiloxane	Silicone volatile	59.4%	59.4%
Gomme silicone	Gomme silicone	0.6%	0.6%
Huile de Paraffine	Agent occlusif	/	10.0%
Ethanol absolu	Solvant	qsp 100%	qsp 100%

25

L'étude s'est déroulée comme suit : un test de tolérance locale d'une durée de 21 jours (plus une visite d'inclusion) a été réalisé sur 12 sujets sains, de sexe féminin ou masculin, âgés de 18 à 50 ans.

Trois zones ont été délimitées : une zone sur chaque avant bras au niveau du pli du coude et une zone non traitée sur l'avant bras droit au niveau du poignet.

Les sujets ont reçu sur les avant-bras les 2 produits à tester, selon un plan de randomisation préétabli, 1 fois par jour, tous les jours pendant 21 jours à raison de 50 µl par zone.

Les évaluations cliniques de la tolérance (érythème, desquamation, prurit et brûlure) ont été réalisées à J0, J7, J14, et J21. Une échelle de cotation de 0 à 3 a été utilisée pour évaluer l'érythème et la desquamation (0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = sévère). Une échelle de cotation de 0 à 9 a été utilisée pour évaluer les sensations de prurit et de brûlure (0 = absent, 1-2-3 = léger, 4-5-6 = modéré et 7-8-9 = sévère).

Des mesures de cornéométrie, de colorimétrie et de pH ont été effectuées à J0, J14 et J21 ; ainsi que des mesures de Perte Insensible en Eau (PIE). Toutes ces mesures ont été réalisées avant l'application des produits après une période d'acclimatation de 15 minutes pour tous les sujets.

Critères d'évaluation :

Critère principal :

- Evaluation clinique des signes d'irritation : score total érythème et desquamation sur une échelle de cotation de 0 à 6.
- Evaluation clinique des symptômes d'irritation : score total prurit et brûlure échelle de cotation de 0 à 18.
- Tolérance.

Critères secondaires :

- Mesures de colorimétrie paramètre a* (variable de chromaticité, axe rouge-vert).
- Mesures biophysiques : cornéométrie (capacitance électrique en Unité Arbitraire), pH et PIE (en g/m²/h).

Analyses statistiques :

Pour le test de tolérance, une aire sous la courbe a été calculée si appropriée, pour quantifier un effet global des traitements sur la période d'évaluation. Les paramètres ont été au préalable ajustés par leur valeur initiale avant application. La variable PIE a été transformée en logarithme naturel afin de normaliser la distribution et de stabiliser la variance.

Une analyse de variance comprenant les facteurs sujet, zone, produit suivi de test t de student a été utilisée pour comparer les AUC (le seuil de 0.05 a été utilisé pour conclure à une significativité).

5 Résultats :

Critères principaux :

Signes et symptômes d'irritation :

Les scores d'irritation étaient souvent nuls. Aucune analyse statistique n'a donc été réalisée. Seul un sujet a présenté un score non nul. Les cotations étaient cependant très
10 proches de 0 (score total de 1).

Score total sur les 4 visites :

	Spray D	Spray E	Zone Non Traitée
Erythème	0	0	0
Desquamation	0	0	0
Prurit	0	0	0
Brûlure	1	0	0

Tolérance :

15 La tolérance a été suivie au travers des événements indésirables (EI). 9 sujets (75.0%) sur 12 ont présenté un EI Ces EI n'étant pas liés au traitement, la tolérance aux produits a été jugée très bonne.

Critères secondaires :

20

Evolution du paramètre a* : colorimétrie (n = 12 ; moyenne \pm sem)

	J0	J14	J21
Spray D	8.38 \pm 0.41	8.73 \pm 0.43	8.81 \pm 0.45
Spray E	8.48 \pm 0.36	8.08 \pm 0.38	8.45 \pm 0.43
Zone non traitée	7.71 \pm 0.54	7.86 \pm 0.56	7.96 \pm 0.53

Il n'y a pas de différence significative entre les deux formulations testées pour le paramètre a^* qui permette d'évaluer plus précisément l'érythème et donc l'irritation. Ceci est à relier à l'absence de pouvoir irritant observé sur le plan clinique.

5 Evolution de la PIE (n = 12 ; moyenne \pm sem)

	J0	J14	J21
Spray D	63.64 \pm 2.26	59.69 \pm 1.58	61.58 \pm 1.61
Spray E	61.33 \pm 2.06	62.42 \pm 1.87	64.61 \pm 2.39
Zone non traitée	60.39 \pm 1.99	59.78 \pm 2.08	61.72 \pm 2.06

Les deux formulations testées n'ont pas d'effets significatifs sur la Perte Insensible en Eau (PIE), qui traduit le niveau d'intégrité fonctionnelle de la couche cornée. Ceci confirme l'absence de potentiel irritant des deux formulations.

10

Evolution du pH (n = 12 ; moyenne \pm sem)

	J0	J14	J21
Spray D	5.34 \pm 0.18	4.98 \pm 0.20	4.96 \pm 0.09
Spray E	5.29 \pm 0.17	4.98 \pm 0.13	5.04 \pm 0.16
Zone non traitée	5.17 \pm 0.22	4.98 \pm 0.14	4.91 \pm 0.11

Il n'y a pas de différence significative entre les deux formulations testées pour le pH.

Elles préservent donc le pH physiologique acide cutané, qui est un des éléments de la

15 fonction barrière de la peau.

Conclusion : Cette étude montre la bonne tolérance des véhicules spray malgré la forte teneur en éthanol de 30%.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant, dans un véhicule alcoolique pharmaceutiquement acceptable :
 - 5 a) une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un actif pharmaceutique,
 - b) au moins un silicone volatil,
 - c) une phase huileuse non volatile,caractérisée en ce que la composition est pulvérisable.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend :
 - a) Entre 0,0001 et 20 % en poids de l'actif,
 - b) Entre 25 et 95 % en poids de silicone volatil,
 - c) Entre 1 et 50 % en poids de phase huileuse non volatile.
- 15 3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que l'actif pharmaceutique est un composé de la famille des corticoïdes.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'actif pharmaceutique est le 17-propionate de clobétasol.
- 20 5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0.01 % à 2% en poids de 17-propionate de clobétasol,
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le silicone volatil est choisi parmi le groupe constitué par les polydiméthylcyclsiloxanes et les polysiloxanes linéaires de bas poids moléculaires.
- 25 7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le silicone volatil est un polysiloxane linéaire du type hexaméthylidisiloxane.
- 30 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient entre 55 et 65% en poids d'hexaméthylidisiloxane.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la phase huileuse non volatile est l'huile de paraffine.
10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient
5 entre 5 et 15% d'huile de paraffine.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient également une gomme de silicone.
- 10 12. composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle a une viscosité inférieure à 50 centistokes.
13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle contient :
- 15 a) 0.05% de 17-propionate de clobétasol
b) 60% d' hexaméthylidisiloxane,
c) 10% d'huile de paraffine,
d) 29.95% d'éthanol.
- 20 14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle contient :
- a) 0.05% de 17-propionate de clobétasol
b) 59.4% d' hexaméthylidisiloxane,
c) 0.6% de gomme de silicone,
25 d) 10% d'huile de paraffine,
e) 29.95% d'éthanol.
15. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :
- 30 - des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédiennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
- des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
- des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
- des maladies immunes bulleuses,
- des maladies du collagène notamment la sclérodermie,
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,
- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- des troubles du systèmes immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou

- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

16. Utilisation d'une composition, selon la revendication 15, pour le traitement du psoriasis.

5

17. Procédé d'amélioration de la pénétration d'un actif pharmaceutique caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition comprenant, dans un véhicule alcoolique pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un actif pharmaceutique,
- 10 b) au moins un silicone volatil,
- c) une phase huileuse non volatile,

ladite composition étant appliquée par pulvérisation.

15

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'actif est le 17-propionate de clobétasol, le silicone volatil est l'hexaméthylsiloxane, la phase huileuse non volatile est l'huile de paraffine.

19. Procédé selon l'une des revendications 17 ou 18 caractérisé en ce que la composition comprend également une gomme de silicone.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/573 A61K47/14 A61K47/24 A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/37027 A (SEGURA SANDRINE ; GALDERMA RES & DEV (FR); PREUILH ISABELLE (FR)) 29 June 2000 (2000-06-29) claims 1,18,28 page 1, line 8 - line 9	1,2, 6-11,16
X	WO 01/87344 A (SEIGFRIED BERND G ; PIOTROWIAK RALF (DE); MIKA PHARMA GES FUER DIE ENT) 22 November 2001 (2001-11-22) page 2, line 9 - line 10 page 6, line 8 - page 7, line 26 page 9, line 10 - line 27 page 10, line 37 - page 11, line 5 page 15, line 18 claims 1-24	1-3,6-9, 15,16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2004

Date of mailing of the international search report

25/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007203

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 889 845 A (LAWTER JAMES R ET AL) 26 December 1989 (1989-12-26) column 1, line 42 - line 45 column 3, line 20 - line 23 claims 1-7 & EP 0 249 193 A (AMERICAN CYANAMID CO) 16 December 1987 (1987-12-16) abstract	1-3,6-9, 15,16, 18,19
X	US 6 538 039 B2 (LAURENT PHILIPPE) 25 March 2003 (2003-03-25) abstract column 3, line 16 - line 31 example 15 claims 1-13	1-3,6-9, 16
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0143, no. 90 (C-0751), 23 August 1990 (1990-08-23) & JP 2 145512 A (SHIN ETSU CHEM CO LTD), 5 June 1990 (1990-06-05) abstract	1,2,6, 16,17
X	US 4 678 663 A (WORTZMAN MITCHELL S ET AL) 7 July 1987 (1987-07-07) column 2, line 35 - line 55 column 2, line 62 - column 3, line 2 table 1 examples 1-15	1,2,16
X	US 6 512 072 B1 (GANTNER DAVID CLAYTON ET AL) 28 January 2003 (2003-01-28) column 6, line 52 examples 1-32 claims 1-9	1,2,6-8, 15,16, 18,19
X	US 6 325 990 B1 (LAURENT PHILIPPE) 4 December 2001 (2001-12-04)	1-3,6-9, 15,16, 18,19
Y	abstract column 2, line 20 column 3, line 3 - line 20 claims 1-14	4,5
Y	"Temovate-Product information" Online! June 2000 (2000-06), XP002262263 Retrieved from the Internet: URL: http://us.gsk.com/products/assets/us_temovate.pdf 'retrieved on 2003-11-19!	4,5
A	page 1, paragraph 4	1-18
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/007203

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 966 972 A (DOW CORNING SA) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application abstract paragraph '0015!	11
A	EP 0 844 001 A (WAKAMOTO PHARMA CO LTD) 27 May 1998 (1998-05-27) claims 1-9	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007203

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0037027	A	29-06-2000	FR 2787322 A1	23-06-2000
			AT 247945 T	15-09-2003
			AU 758841 B2	03-04-2003
			AU 1664100 A	12-07-2000
			BR 9917074 A	04-12-2001
			CA 2356366 A1	29-06-2000
			CN 1330532 T	09-01-2002
			DE 69910835 D1	02-10-2003
			DE 69910835 T2	08-07-2004
			DK 1143920 T3	22-12-2003
			EP 1143920 A1	17-10-2001
			ES 2207976 T3	01-06-2004
			WO 0037027 A1	29-06-2000
			JP 2002532526 T	02-10-2002
			NO 20012954 A	17-08-2001
			PT 1143920 T	30-01-2004
			US 2002035161 A1	21-03-2002
			ZA 200104203 A	14-06-2002
WO 0187344	A	22-11-2001	DE 10024413 A1	06-12-2001
			AU 7383901 A	26-11-2001
			WO 0187344 A1	22-11-2001
			EP 1282446 A1	12-02-2003
			JP 2003533491 T	11-11-2003
			US 2003170194 A1	11-09-2003
US 4889845	A	26-12-1989	US 5280018 A	18-01-1994
			AU 600277 B2	09-08-1990
			AU 7411687 A	10-12-1987
			DK 294487 A	10-12-1987
			EP 0249193 A2	16-12-1987
			FI 872553 A	10-12-1987
			HU 49284 A2	28-09-1989
			JP 63045221 A	26-02-1988
			NZ 220628 A	28-08-1990
			ZA 8704141 A	25-05-1988
EP 0249193	A	16-12-1987	AU 600277 B2	09-08-1990
			AU 7411687 A	10-12-1987
			DK 294487 A	10-12-1987
			EP 0249193 A2	16-12-1987
			FI 872553 A	10-12-1987
			HU 49284 A2	28-09-1989
			JP 63045221 A	26-02-1988
			NZ 220628 A	28-08-1990
			US 4889845 A	26-12-1989
			US 5280018 A	18-01-1994
			ZA 8704141 A	25-05-1988
US 6538039	B2	15-08-2002	FR 2719220 A1	03-11-1995
			US 2002111387 A1	15-08-2002
			AT 210430 T	15-12-2001
			AU 680731 B2	07-08-1997
			AU 1767595 A	16-11-1995
			CA 2148112 A1	30-10-1995
			DE 69524470 D1	24-01-2002
			DE 69524470 T2	23-05-2002
			DK 679392 T3	08-04-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007203

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6538039	B2	EP 0679392 A1	02-11-1995
		ES 2169746 T3	16-07-2002
		HK 1008658 A1	26-04-2002
		HU 75251 A2	28-05-1997
		JP 2740465 B2	15-04-1998
		JP 8059456 A	05-03-1996
		KR 233770 B1	01-12-1999
		NZ 272014 A	26-05-1997
		PT 679392 T	31-05-2002
		TW 448050 B	01-08-2001
		ZA 9503392 A	28-10-1996
JP 2145512	A	05-06-1990	NONE
US 4678663	A	07-07-1987	AT 48940 T
			CA 1234759 A1
			DE 3574928 D1
			DK 456985 A
			EP 0172228 A1
			FI 853431 A , B,
			JP 61501091 T
			NO 853941 A
			NO 165137 B
			WO 8503434 A1
			US 4725429 A
			US 4727088 A
			US 4738956 A
US 6512072	B1	28-01-2003	AU 6522801 A
			EP 1294808 A2
			JP 2004503566 T
			WO 0196450 A2
US 6325990	B1	04-12-2001	FR 2740038 A1
			AT 220899 T
			AU 713474 B2
			AU 7306396 A
			CA 2235346 A1
			CN 1202819 A
			DE 69622574 D1
			DE 69622574 T2
			DK 855907 T3
			EP 0855907 A1
			ES 2179213 T3
			WO 9715295 A1
			HU 9802983 A2
			JP 2000500436 T
			NZ 320337 A
			PT 855907 T
EP 0966972	A	29-12-1999	EP 0966972 A1
			DE 69911505 D1
			DE 69911505 T2
			JP 2000053588 A
EP 0844001	A	27-05-1998	AU 697961 B2
			AU 6630396 A
			CA 2228288 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007203

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0844001	A	CN 1196682 A ,B	21-10-1998
		DE 69620193 D1	02-05-2002
		DE 69620193 T2	31-10-2002
		EP 0844001 A1	27-05-1998
		ES 2173303 T3	16-10-2002
		HK 1017842 A1	02-07-2004
		WO 9705882 A1	20-02-1997
		US 6132751 A	17-10-2000
		ZA 9606579 A	02-02-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/EP2004/007203

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/573 A61K47/14 A61K47/24 A61K47/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00/37027 A (SEGURA SANDRINE ; GALDERMA RES & DEV (FR); PREUILH ISABELLE (FR)) 29 juin 2000 (2000-06-29) revendications 1,18,28 page 1, ligne 8 - ligne 9	1,2, 6-11,16
X	WO 01/87344 A (SEIGFRIED BERND G ; PIOTROWIAK RALF (DE); MIKA PHARMA GES FUER DIE ENT) 22 novembre 2001 (2001-11-22) page 2, ligne 9 - ligne 10 page 6, ligne 8 - page 7, ligne 26 page 9, ligne 10 - ligne 27 page 10, ligne 37 - page 11, ligne 5 page 15, ligne 18 revendications 1-24	1-3,6-9, 15,16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

B document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 octobre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/10/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Giacobbe, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/EP2004/007203

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 889 845 A (LAWTER JAMES R ET AL) 26 décembre 1989 (1989-12-26) colonne 1, ligne 42 - ligne 45 colonne 3, ligne 20 - ligne 23 revendications 1-7 & EP 0 249 193 A (AMERICAN CYANAMID CO) 16 décembre 1987 (1987-12-16) abrégé	1-3,6-9, 15,16, 18,19
X	US 6 538 039 B2 (LAURENT PHILIPPE) 25 mars 2003 (2003-03-25) abrégé colonne 3, ligne 16 - ligne 31 exemple 15 revendications 1-13	1-3,6-9, 16
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0143, no. 90 (C-0751), 23 août 1990 (1990-08-23) & JP 2 145512 A (SHIN ETSU CHEM CO LTD), 5 juin 1990 (1990-06-05) abrégé	1,2,6, 16,17
X	US 4 678 663 A (WORTZMAN MITCHELL S ET AL) 7 juillet 1987 (1987-07-07) colonne 2, ligne 35 - ligne 55 colonne 2, ligne 62 - colonne 3, ligne 2 tableau 1 exemples 1-15	1,2,16
X	US 6 512 072 B1 (GANTNER DAVID CLAYTON ET AL) 28 janvier 2003 (2003-01-28) colonne 6, ligne 52 exemples 1-32 revendications 1-9	1,2,6-8, 15,16, 18,19
X	US 6 325 990 B1 (LAURENT PHILIPPE) 4 décembre 2001 (2001-12-04)	1-3,6-9, 15,16, 18,19
Y	abrégé colonne 2, ligne 20 colonne 3, ligne 3 - ligne 20 revendications 1-14	4,5
Y	"Temovate-Product information" "Online!" juin 2000 (2000-06), XP002262263 Extrait de l'Internet: URL: http://us.gsk.com/products/assets/us_temovate.pdf 'extrait le 2003-11-19!	4,5
A	page 1, alinéa 4	1-18
-/-		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/EP2004/007203

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 966 972 A (DOW CORNING SA) 29 décembre 1999 (1999-12-29) cité dans la demande abrégé alinéa '0015!	11
A	EP 0 844 001 A (WAKAMOTO PHARMA CO LTD) 27 mai 1998 (1998-05-27) revendications 1-9	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/EP2004/007203

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0037027	A	29-06-2000	FR 2787322 A1	23-06-2000
			AT 247945 T	15-09-2003
			AU 758841 B2	03-04-2003
			AU 1664100 A	12-07-2000
			BR 9917074 A	04-12-2001
			CA 2356366 A1	29-06-2000
			CN 1330532 T	09-01-2002
			DE 69910835 D1	02-10-2003
			DE 69910835 T2	08-07-2004
			DK 1143920 T3	22-12-2003
			EP 1143920 A1	17-10-2001
			ES 2207976 T3	01-06-2004
			WO 0037027 A1	29-06-2000
			JP 2002532526 T	02-10-2002
			NO 20012954 A	17-08-2001
			PT 1143920 T	30-01-2004
			US 2002035161 A1	21-03-2002
			ZA 200104203 A	14-06-2002
WO 0187344	A	22-11-2001	DE 10024413 A1	06-12-2001
			AU 7383901 A	26-11-2001
			WO 0187344 A1	22-11-2001
			EP 1282446 A1	12-02-2003
			JP 2003533491 T	11-11-2003
			US 2003170194 A1	11-09-2003
US 4889845	A	26-12-1989	US 5280018 A	18-01-1994
			AU 600277 B2	09-08-1990
			AU 7411687 A	10-12-1987
			DK 294487 A	10-12-1987
			EP 0249193 A2	16-12-1987
			FI 872553 A	10-12-1987
			HU 49284 A2	28-09-1989
			JP 63045221 A	26-02-1988
			NZ 220628 A	28-08-1990
			ZA 8704141 A	25-05-1988
EP 0249193	A	16-12-1987	AU 600277 B2	09-08-1990
			AU 7411687 A	10-12-1987
			DK 294487 A	10-12-1987
			EP 0249193 A2	16-12-1987
			FI 872553 A	10-12-1987
			HU 49284 A2	28-09-1989
			JP 63045221 A	26-02-1988
			NZ 220628 A	28-08-1990
			US 4889845 A	26-12-1989
			US 5280018 A	18-01-1994
			ZA 8704141 A	25-05-1988
US 6538039	B2	15-08-2002	FR 2719220 A1	03-11-1995
			US 2002111387 A1	15-08-2002
			AT 210430 T	15-12-2001
			AU 680731 B2	07-08-1997
			AU 1767595 A	16-11-1995
			CA 2148112 A1	30-10-1995
			DE 69524470 D1	24-01-2002
			DE 69524470 T2	23-05-2002
			DK 679392 T3	08-04-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/EP2004/007203

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6538039	B2	EP 0679392 A1	02-11-1995
		ES 2169746 T3	16-07-2002
		HK 1008658 A1	26-04-2002
		HU 75251 A2	28-05-1997
		JP 2740465 B2	15-04-1998
		JP 8059456 A	05-03-1996
		KR 233770 B1	01-12-1999
		NZ 272014 A	26-05-1997
		PT 679392 T	31-05-2002
		TW 448050 B	01-08-2001
		ZA 9503392 A	28-10-1996
JP 2145512	A	05-06-1990	AUCUN
US 4678663	A	07-07-1987	AT 48940 T
		CA 1234759 A1	15-01-1990
		DE 3574928 D1	05-04-1988
		DK 456985 A	01-02-1990
		EP 0172228 A1	07-10-1985
		FI 853431 A , B ,	26-02-1986
		JP 61501091 T	09-09-1985
		NO 853941 A	29-05-1986
		NO 165137 B	04-10-1985
		WO 8503434 A1	24-09-1990
		US 4725429 A	15-08-1985
US 6512072	B1	28-01-2003	US 4727088 A
		AU 6522801 A	23-02-1988
		EP 1294808 A2	19-04-1988
		JP 2004503566 T	
		WO 0196450 A2	
		24-12-2001	
		26-03-2003	
		05-02-2004	
		20-12-2001	
US 6325990	B1	04-12-2001	FR 2740038 A1
		AT 220899 T	25-04-1997
		AU 713474 B2	15-08-2002
		AU 7306396 A	02-12-1999
		CA 2235346 A1	15-05-1997
		CN 1202819 A	01-05-1997
		DE 69622574 D1	23-12-1998
		DE 69622574 T2	29-08-2002
		DK 855907 T3	19-12-2002
		EP 0855907 A1	11-11-2002
		ES 2179213 T3	05-08-1998
		WO 9715295 A1	16-01-2003
		HU 9802983 A2	01-05-1997
		JP 2000500436 T	28-06-1999
		NZ 320337 A	18-01-2000
		PT 855907 T	23-12-1998
			29-11-2002
EP 0966972	A	29-12-1999	EP 0966972 A1
		DE 69911505 D1	29-12-1999
		DE 69911505 T2	30-10-2003
		JP 2000053588 A	01-07-2004
EP 0844001	A	27-05-1998	22-02-2000
		AU 697961 B2	
		AU 6630396 A	
		CA 2228288 A1	22-10-1998
			05-03-1997
			20-02-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/EP2004/007203

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0844001 A		CN 1196682 A ,B	21-10-1998
		DE 69620193 D1	02-05-2002
		DE 69620193 T2	31-10-2002
		EP 0844001 A1	27-05-1998
		ES 2173303 T3	16-10-2002
		HK 1017842 A1	02-07-2004
		WO 9705882 A1	20-02-1997
		US 6132751 A	17-10-2000
		ZA 9606579 A	02-02-1998